МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003436-020216

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ФЛЕКСИД®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Флексид®.

Международное непатентованное название: Левофлоксацин.

Лекарственная форма: раствор для инфузий.

Состав:

1 мл раствора содержит: *действующее вещество*: левофлоксацина гемигидрат 5,12 мг (эквивалентно 5,00 мг левофлоксацина); *вспомогательные вещества*: натрия хлорид 9,00 мг, вода для инъекций до 1,00 мл, натрия гидроксида раствор 0,1 М и хлористоводородной кислоты раствор 1 М* - q.s..

* используется для доведения pH до требуемого значения (~ 4,8): около 0,006 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М и около 0,003 мл раствора хлористоводородной кислоты 1 М.

Описание: прозрачная жидкость желтого с зеленоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство - фторхинолон.

Код АТХ: J01MA12.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Левофлоксацин является противомикробным бактерицидным препаратом широкого спектра действия, блокирует ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, подавляя синтез ДНК.

Ниже приведены суммарные данные об активности левофлоксацина на основании исследований in vitro и результатов клинических исследований.

Чувствительные микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Corynebacterium diphtheriae, Enterococcus faecalis, Enterococcus* spp., *Listeria monocytogenes, Staphylococcus coagulase-negative methi-S(I)* (коагулазонегативные метициллин-чувствительные/-умеренно чувствительные), *Staphylococcus aureus methi-S* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus epidermidis methi-S* (метициллин-чувствительные), *Streptococci группы C и G, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Viridans streptococci.*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii, Acinetobacter* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Citrobacter freundii, Eikenella corrodens, Enterobacter* spp., *Escherichia coli, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Helicobacter pylori, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella* spp., *Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella* spp, *Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia* spp., *Pseudomonas aeruginosa* (госпитальные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, могут потребовать комбинированного лечения), *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Serratia marcescens, Serratia* spp.

Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides fragilis, Bifidobacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Propionibacterium* spp, *Veillonella* spp, *Gardnerella vaginalis.*

Другие микроорганизмы: *Bartonella* spp., *Chlamydophila pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Legionella* spp., *Mycobacterium* spp., *Mycobacterium leprae, Micobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsia* spp., *Ureaplasma urealyticum.*

Умеренно чувствительные микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Corynebacterium urealiticum, Corynebacterium xerosis, Enterococcus faecium, Staphylococcus*

epidermidis methi-R (метициллино-резистентные), Staphylococcus haemolyticus methi-R.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Burkholderia cepacia, Campilobacter jejuni/coli.*

Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovatus, Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Peptostreptococcus, Clostridium perfringens.*

Устойчивые к левофлоксацину микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Corynebacterium jeikeium, Staphylococcus aureus methi-R, Staphylococcus coagulase-negative methi-R.*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Alcaligenes xylosoxidans, Burkholderia cepacia.*

Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides fragilis.*

Другие микроорганизмы: *Mycobacterium avium, Mycoplasma hominis.*

Резистентность

Резистентность к левофлоксацину развивается в результате поэтапного процесса мутации генов, кодирующих обе топоизомеразы типа II: ДНК-гиразу и топоизомеразу IV (модификация мишени действия). Другие механизмы резистентности, такие как влияние на пенетрационные барьеры микробной клетки (механизм, характерный для *Pseudomonas aeruginosa*) и механизм эффлюкса (активного выведения противомикробного средства из микробной клетки), могут также уменьшать чувствительность микроорганизмов к левофлоксацину.

Между левофлоксацином и другими фторхинолонами наблюдается перекрестная устойчивость. В связи с механизмом действия, перекрестной устойчивости между левофлоксацином и другими группами антибактериальных препаратов, как правило, не бывает.

Фармакокинетика

После внутривенной 60-минутной инфузии левофлоксацина в дозе 500 мг здоровым добровольцам максимальная плазменная концентрация (C_{max}) составляла в среднем 6,2 мкг/мл.

Фармакокинетика левофлоксацина является линейной в диапазоне доз от 50 до 1000 мг. Равновесное состояние концентрации левофлоксацина в плазме крови при введении 500 мг левофлоксацина 1 или 2 раза в сутки достигается в течение 48 ч. На 10 день внутривенного введения левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки C_{max} составляла 6,4±0,8 мкг/л, а минимальная концентрация левофлоксацина (концентрация перед введением очередной дозы) в плазме крови (C_{min}) составляла 0,6±0,2 мкг/мл. На 10 день внутривенного введения левофлоксацина 2 раза в сутки C_{max} составляла 7,9±1,1 мкг/мл, а C_{min} составляла 2,3±0,5 мкг/мл.

Распределение

Связь с белками плазмы крови 30-40 %. Объем распределения левофлоксацина составляет приблизительно 100 л после однократного и многократного внутривенного введения, что указывает на хорошее проникновение препарата в органы и ткани человека. Равновесная концентрация достигается в течение 48 ч после приема левофлоксацина в дозе 500 мг 1 или 2 раза в сутки.

Левофлоксацин хорошо проникает в слизистую оболочку бронхов, жидкость эпителиальной выстилки, альвеолярные макрофаги с коэффициентами пенетрации в слизистую оболочку бронхов и жидкость эпителиальной выстилки по сравнению с концентрацией в плазме крови, составляющими 1,1-1,8 и 0,8-3, соответственно.

Левофлоксацин хорошо проникает в легочную ткань, коэффициент пенетрации составляет 2-5 по сравнению с концентрацией в плазме крови.

Хорошо проникает в альвеолярную жидкость с коэффициентом пенетрации 1, по сравнению с концентрациями в плазме крови. При введении

левофлоксацина по 500 мг 1 или 2 раза в сутки в течение 3-х дней максимальные концентрации левофлоксацина в альвеолярной жидкости достигались через 2-4 ч после введения и составляли 4,0 и 6,7 мкг/мл, соответственно.

Левофлоксацин хорошо проникает в кортикальную и губчатую костную ткань, как в проксимальных, так и в дистальных отделах бедренной кости с коэффициентом пенетрации (костная ткань/плазма крови) 0,1-3.

Левофлоксацин плохо проникает в спинномозговую жидкость.

Левофлоксацин хорошо проникает в ткань предстательной железы, среднее соотношение концентраций предстательная железа/плазма крови составляет 1,84.

В моче создаются высокие концентрации левофлоксацина, в несколько раз превышающие плазменные.

Метаболизм

Левофлоксацин в незначительном количестве метаболизируется с образованием деметил-левофлоксацина и левофлоксацин-*N*-оксида. На долю этих метаболитов приходится менее 5 % дозы, выделяемой через почки.

Выведение

Период полувыведения левофлоксацина ($T_{1/2}$) составляет 6-8 ч. Выведение препарата в основном осуществляется почками (более 85 % введенной дозы). Общий клиренс левофлоксацина после однократного введения 500 мг составляет 175 ± 29,2 мл/мин.

Отсутствуют существенные различия в фармакокинетике левофлоксацина при его внутривенном введении и приеме внутрь, что подтверждает, что прием внутрь и внутривенный путь введения являются взаимозаменяемыми.

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика левофлоксацина изменяется. По мере ухудшения функции почек выведение через почки и почечный клиренс (CIR) уменьшаются, а $T_{1/2}$ увеличивается.

Значение фармакокинетических параметров при почечной недостаточности:

Клиренс креатинина (КК) (мл/мин)	<20	20-49	50-80
CIR (мл/мин)	13	26	57
$T_{1/2}$	35	27	9

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) кинетика левофлоксацина не отличается от таковой у пациентов других возрастных групп, за исключением различий фармакокинетики, связанных с изменением клиренса креатинина (КК).

Фармакокинетика левофлоксацина у мужчин и женщин не различается.

Показания к применению

Инфекции, вызванные чувствительными к левофлоксацину штаммами микроорганизмов:

- инфекции нижних дыхательных путей (внебольничная пневмония);
- инфекции мочевыводящих путей;
- хронический бактериальный простатит;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- в составе комплексной терапии лекарственно-устойчивых форм туберкулеза;
- профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам и/или к другим компонентам препарата;
- эпилепсия;
- поражения сухожилий, возникшие при ранее проводившемся лечении фторхинолонами;

- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с незавершенностью роста скелета, так как нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста);
- беременность и период грудного вскармливания;
- псевдопаралитическая миастения (миастения gravis).

С осторожностью

- Почечная недостаточность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (повышение риска гемолиза), одновременный прием препаратов, влияющих на тубулярную секрецию (например, пробенецид и циметидин), сахарный диабет, женский пол;
- известные факторы риска удлинения интервала QT: врожденный синдром удлиненного интервала QT, одновременный прием препаратов, способных пролонгировать интервал QT (например, антиаритмические препараты IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики; пожилые пациенты и женщины могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим интервал QT), не корригированные электролитные нарушения (например, гипомагниемия, гипокалиемия, гипонатриемия); пожилой возраст; заболевания сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия);
- предрасположенность к судорожным реакциям (атеросклероз сосудов головного мозга, нарушения мозгового кровообращения (в анамнезе), органические заболевания центральной нервной системы); печеночная порфирия; одновременный прием лекарственных средств, снижающих порог судорожной готовности головного мозга (фенбуфен и другие подобные ему нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), теофиллин); психозы и другие психические нарушения в анамнезе.

Беременность и период грудного вскармливания

Исследования на животных не показали репродуктивной токсичности препарата. Однако в отсутствие аналогичных данных по применению препарата у человека, с учетом того, что экспериментальные данные показывают возможность негативного влияния фторхинолонов на хрящевые точки роста скелета, применение левофлоксацина в период беременности противопоказано.

Неизвестно, проникает ли левофлоксацин в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания следует решить вопрос о его прекращении.

Способ применения и дозы

Режим дозирования определяется характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя.

Препарат следует вводить медленно путем капельной внутривенной инфузии, один или два раза в сутки. Рекомендуемая продолжительность инфузии должна составлять не менее 30 мин для введения 250 мг левофлоксацина, 60 минут - для введения 500 мг.

Препарат Флексид® совместим с 0,9 % раствором натрия хлорида, 5 % раствором глюкозы, 2,5 % раствором глюкозы в растворе Рингера, а также с комбинированными растворами для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты).

Раствор препарата Флексид® нельзя смешивать с гепарином или растворами, имеющими щелочную реакцию!

Продолжительность лечения варьирует в зависимости от течения заболевания. Как и при применении других антибактериальных препаратов, лечение препаратом Флексид® рекомендуется продолжать в течение не менее 48-72 ч после нормализации температуры тела или достоверной эрадикации возбудителя. Курс лечения нельзя прерывать или досрочно прекращать без указания врача.

Режим дозирования препарата у взрослых с КК>50 мл/мин

Заболевание	**Режим дозирования**	**Продолжительность лечения**
Внебольничная пневмония	500 мг 1-2 раза в сутки	7-14 дней
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	500 мг 1 раз в сутки	7-14 дней
Пиелонефрит	500 мг 1 раз в сутки	7-10 дней
Неосложненные инфекции мочевыводящих путей	250 мг 1 раз в сутки	3 дня
Хронический бактериальный простатит	500 мг 1 раз в сутки	28 дней
Инфекция кожи и мягких тканей	500 мг 1-2 раза в сутки	7-14 дней
В составе комплексной терапии лекарственно-устойчивых форм туберкулеза	500 мг 1-2 раза в сутки	до 3 месяцев
Профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы	500 мг 1 раз в сутки	до 8 недель

Через несколько дней лечения внутривенные инфузии препарата могут быть заменены на пероральный путь введения (биодоступность при приеме препарата внутрь составляет 99-100 %, коррекции дозы не требуется). Время до перехода зависит от состояния пациента и особенностей клинической ситуации, но, как правило, составляет от 2 до 4 дней. Указанная рекомендованная продолжительность лечения включает применение препарата Флексид® в виде раствора для инфузии и таблетированной формы препарата.

Особые категории пациентов

Нарушение функции почек (КК ≤50 мл/мин)

Клиренс Креатинина	**Режим дозирования**		
	250 мг/сут	**500 мг/сут**	**500 мг/12 ч**
Первая доза	250мг	500 мг	500 мг
50-20 мл/мин	125 мг/сут	250 мг/сут	250 мг/12 ч
19-10 мл/мин	125 мг/48 ч	125 мг/сут	125 мг/12 ч
Менее 10 мл/мин)*	125 мг/48 ч	125 мг/сут	125 мг/сут

*включая перитонеальный диализ и гемодиализ. Пациентам, находящимся на гемодиализе или перитонеальном диализе введения дополнительных доз не требуется.

Нарушение функции печени

Не требуется коррекции режима дозирования, поскольку левофлоксацин лишь незначительно метаболизируется в печени.

Пожилой возраст

Коррекции режима дозирования не требуется.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

часто: тошнота, диарея, рвота;

нечасто: боль в животе, диспепсия, метеоризм, запор;

частота неизвестна: стоматит, панкреатит, диарея с примесью крови, которая в очень редких случаях может быть признаком энтероколита, включая псевдомембранозный колит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

часто: повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (Г-ГТ);

нечасто: повышение концентрации билирубина в плазме крови;

частота неизвестна: тяжелая печеночная недостаточность, включая случаи развития острой печеночной недостаточности, иногда с фатальным исходом, особенно у пациентов с тяжелым основным заболеванием (например, у пациентов с сепсисом), желтуха, гепатит.

Нарушения со стороны нервной системы

часто: головная боль, головокружение, бессонница;

нечасто: сонливость, повышенная возбудимость, спутанность сознания, беспокойство, тремор, тревога;

редко: «кошмарные» сновидения, парестезии, судороги, депрессия, ажитация, дезориентация, психотические реакции (например, галлюцинации, паранойя).

частота неизвестна: экстрапирамидные нарушения и другие нарушения координации, дискинезия, периферическая сенсорная нейропатия, периферическая сенсорно-моторная нейропатия, нарушение психики с нарушением поведения с причинением себе вреда, суицидальные мысли, суицидальные попытки, обморок, доброкачественная внутричерепная гипертензия.

Нарушения со стороны органов чувств

нечасто: вертиго, дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности);

редко: нарушения зрения (нарушение зрительного восприятия), «звон» в ушах;

частота неизвестна: преходящая потеря зрения, снижение слуха (в т.ч. потеря слуха), паросмия (нарушение обоняния), включая аносмию (потеря обоняния), агевзия (потеря вкусовой чувствительности).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

часто: флебит;

редко: синусовая тахикардия, снижение артериального давления, учащенное сердцебиение, ощущение сердцебиения;

частота неизвестна: удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма и желудочковая тахикардия, в том числе типа «пируэт» (*torsades de pointes*) преимущественно у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT, которые могут приводить к остановке сердца.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы

нечасто: артралгия, миалгия;

редко: тендинит, мышечная слабость (имеет особое значение для больных миастенией);

частота неизвестна: рабдомиолиз, разрыв сухожилия (например, ахиллового сухожилия), разрыв связок, разрыв мышц, артрит.

Нарушения со стороны мочевыделительной системы

нечасто: повышение концентрации креатинина в плазме крови;

редко: острая почечная недостаточность (например, вследствие развития интерстициального нефрита).

Нарушения со стороны дыхательной системы

нечасто: одышка;

частота неизвестна: бронхоспазм, аллергический пневмонит.

Нарушения со стороны кожи и мягких тканей

нечасто: зуд, кожная сыпь, крапивница, гипергидроз;

частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), экссудативная мультиформная эритема (включая синдром Стивенса-Джонсона), лейкоцитопластический васкулит, реакции фоточувствительности.

Нарушения со стороны иммунной системы

редко: ангионевротический отек, реакции гиперчувствительности;

частота неизвестна: анафилактоидный шок, анафилактический шок (в некоторых случаях после первого введения).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

нечасто: эозинофилия, лейкопения;

редко: нейтропения, тромбоцитопения;

частота неизвестна: гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

нечасто: анорексия;

редко: гипогликемия (снижение концентрации глюкозы в крови, в основном у пациентов с сахарным диабетом);

очень редко: приступы порфирии (очень редкой болезни обмена веществ) у пациентов, уже страдающих данным заболеванием, о чем свидетельствует опыт применения других хинолонов. Подобный эффект не исключается и при применении левофлоксацина.

частота неизвестна: гипергликемия (повышение концентрации глюкозы в крови), гипогликемическая кома.

Прочее

часто: реакции в месте введения (покраснение, боль);

нечасто: астения, грибковые инфекции, суперинфекция;

редко: повышение температуры тела;

частота неизвестна: боль (включая боль в спине, грудной клетке и конечностях).

Передозировка

В случае передозировки препарата важнейшее клиническое значение имеет появление и/или усугубление симптомов со стороны центральной нервной системы: спутанность сознания, головокружение, судороги, нарушение сознания, галлюцинации, тремор, а так же удлинение QT интервала. Аналогичные данные получены в ходе пострегистрационных испытаний препарата.

Лечение: тщательное наблюдение за состоянием пациента, электрокардиографический мониторинг, при необходимости – симптоматическая терапия. Специфический антидот отсутствует. Гемодиализ не эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Не выявлено фармакокинетического взаимодействия между левофлоксацином и *теофиллином.* Однако при одновременном применении хинолонов с теофиллином, с НПВП и другими препаратами, снижающими порог судорожной готовности, может повышаться риск развития судорог.

В присутствии *фенбуфена* концентрация левофлоксацина повышается приблизительно на 13 %.

Циметидин и *пробенецид* вследствие блокирования канальцевой секреции снижают почечный клиренс левофлоксацина на 24 % и 34 % соответственно, поэтому левофлоксацин следует с осторожностью применять одновременно с препаратами, влияющими на канальцевую секрецию, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Совместное применение *карбоната кальция, глибенкламида, ранитидина, дигоксина* не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику левофлоксацина.

При сопутствующем применении левофлоксацина $T_{1/2}$ *циклоспорина* увеличивается на 33 %.

При одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами, производными кумарина *(варфарин)*, наблюдается повышение показателей свертываемости крови (протромбиновое время/международное нормализованное отношение (МНО)), возможно развитие кровотечений (в том числе тяжелых). В связи с этим у пациентов, получающих антагонисты витамина К, следует особенно тщательно контролировать показатели свертываемости крови во время лечения левофлоксацином.

Левофлоксацин может удлинять интервал QT, поэтому следует соблюдать осторожность при совместном применении с *антиаритмическими препаратами IA и III классов, трициклическими антидепрессантами, макролидами и нейролептиками.*

Совместный прием с глюкокортикостероидами увеличивает риск разрыва сухожилий.

Особые указания

Фторхинолоны способны снижать порог судорожной готовности. Левофлоксацин противопоказан пациентом с эпилептическими припадками в анамнезе и, как и другие фторхинолоны, должен применяться с особой осторожностью у пациентов, предрасположенных к развитию судорог, имеющих анамнез поражения головного мозга (нарушение мозгового кровообращения, травмы), в том числе, получающих другие препараты, снижающие порог судорожной готовности. В случае развития на фоне терапии левофлоксацином судорожного припадка препарат должен быть немедленно отменен.

У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы на фоне терапии левофлоксацином возможно развитие гемолиза. При необходимости назначения препарата таким пациентам их состояние следует тщательно контролировать на предмет развития гемолитических реакций.

Следует соблюдать особую осторожность при лечении левофлоксацином пациентов с удлиненным QT интервалом (врожденным или приобретенным, развившемся на фоне применения антиаритмиков IA и III классов, трициклических антидепрессантов, макролидов, электролитных нарушений, заболеваний сердечно-сосудистой системы). Сообщалось об удлинении интервала QT у пациентов, получавших фторхинолоны, включая левофлоксацин. Следует соблюдать осторожность у пациентов с известными факторами риска развития удлинения интервала QT: некорригированное нарушение водно-электролитного баланса (гипокалиемия, гипомагниемия);

синдром врождённого удлинения интервала QT; заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); одновременный прием лекарственных средств, способных удлинять интервал QT. Пациенты пожилого возраста и пациенты женского пола могут быть более чувствительными к действию препаратов, удлиняющих интервал QT. Поэтому следует с осторожностью применять у них фторхинолоны, включая левофлоксацин.

Распространенность приобретенной резистентности высеваемых штаммов микроорганизмов может изменяться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим требуется информация о резистентности микроорганизмов к препарату в конкретной стране. Для терапии тяжелых инфекций или при неэффективности лечения должен быть установлен микробиологический диагноз с выделением возбудителя и определением его чувствительности к левофлоксацину.

Имеется высокая вероятность того, что метициллин-резистентный золотистый стафилококк окажется резистентным к фторхинолонам, включая левофлоксацин. Поэтому левофлоксацин не рекомендуется для лечения установленных или предполагаемых инфекций, вызванных метициллин-резистентным золотистым стафилококком, в случае, если результаты лабораторных тестов не подтвердили чувствительности этого микроорганизма к левофлоксацину.

Рекомендуемая продолжительность инфузии препарата составляет от 30 до 60 минут в зависимости от дозы (см. «Способ применения и дозы»). Во время инфузии препарата возможно развитие тахикардии и выраженного снижения артериального давления (АД). Если во время инфузии препарата обнаруживается снижение АД, инфузию следует немедленно прекратить.

Препарат Флексид® раствор для инфузий содержит около 354 мг (15,4 ммоль) поваренной соли на 100 мл раствора. Эти сведения необходимо учитывать

при лечении пациентов, соблюдающих диету с ограничением потребления поваренной соли.

Левофлоксацин может вызывать серьезные, потенциально фатальные реакции гиперчувствительности (ангионевротический отек, анафилактический шок) даже при применении начальных доз (см. раздел «Побочное действие»). В случае развития реакции гиперчувствительности следует немедленно отменить препарат.

При приеме левофлоксацина наблюдались случаи тяжелых буллезных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (см. раздел «Побочное действие»). В случае развития каких-либо реакций со стороны кожи и слизистых оболочек пациент должен немедленно поставить в известность лечащего врача.

Сообщалось о случаях развития печеночного некроза, включая развитие фатальной печеночной недостаточности при применении левофлоксацина, главным образом, у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями, например, с сепсисом (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты должны быть предупреждены о необходимости прекращения лечения и срочного обращения к врачу в случае появления признаков и симптомов поражения печени, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд и боли в животе.

У пациентов, одновременно принимающих непрямые антикоагулянты, производные кумарина, необходимо контролировать параметры свертываемости крови (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В редких случаях развившийся на фоне лечения фторхинолонами тендинит может привести к разрыву сухожилий, особенно ахиллова сухожилия. Этот побочный эффект проявляется в течение 48 ч после начала терапии. Для людей пожилого возраста и пациентов, принимающих глюкокортикостероиды, риск развития тендинита выше. Поэтому во время

лечения левофлоксацином необходим тщательный контроль состояния таких пациентов. Если имеется подозрение на тендинит (необходимо сообщить пациентам о его симптомах), препарат Флексид® необходимо немедленно отменить и начать соответствующее лечение (например, иммобилизация).

Диарея (особенно в случаях тяжелой, стойкой и/или появления примеси крови) во время или после лечения препаратом Флексид® может быть симптомом заболевания, вызываемого *Clostridium difficile*, наиболее тяжелой формой которого является псевдомембранозный колит. Если имеется подозрение на псевдомембранозный колит, препарат Флексид® следует немедленно отменить и провести симптоматическое лечение (например, ванкомицин перорально). В этом состоянии препараты, ингибирующие перистальтику кишечника, противопоказаны.

Для лечения госпитальных инфекций, вызванных *P.aeruginosa*, необходима комбинированная терапия.

Во время лечения препаратом Флексид® и как минимум в течение 48 ч после его завершения необходимо избегать прямого солнечного и искусственного ультрафиолетового излучения (солярий), чтобы избежать развития реакций фотосенсибилизации.

Так как левофлоксацин экскретируется главным образом почками, у пациентов с почечной недостаточностью требуется контролировать функцию почек; также может потребоваться коррекция режима дозирования.

У пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные гипогликемические средства (например, глибенкламид) или инсулин, при применении левофлоксацина возрастает риск развития гипо-/гипергликемии. При необходимости назначения препарата пациенту с сахарным диабетом следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови.

У пациентов, получающих фторхинолоны, включая левофлоксацин, отмечалась сенсорная и сенсорно-моторная периферическая нейропатия, начало которой может быть быстрым. При появлении у пациента симптомов

нейропатии, применение препарата Флексид® должно быть прекращено (минимизирует возможный риск развития необратимых изменений). Препарат Флексид® не следует применять у пациентов с псевдопаралитической миастенией (*myasthenia gravis*) вследствие возможного развития нейромышечной блокады. В постмаркетинговом периоде наблюдались нежелательные реакции, включая дыхательную недостаточность, потребовавшую проведение искусственной вентиляции легких, и смертельный исход, которые ассоциировались с применением фторхинолонов у пациентов с миастенией. Применение препарата у пациентов с установленным диагнозом миастении gravis противопоказано.

При применении хинолонов, включая левофлоксацин, сообщалось о развитии психотических реакций, которые в очень редких случаях прогрессировали до развития суицидальных мыслей и нарушений поведения с причинением себе вреда (иногда после приема разовой дозы левофлоксацина). При развитии таких реакций лечение препаратом Флексид® следует прекратить и назначить соответствующую терапию. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с психозами или пациентам, имеющим в анамнезе психические заболевания.

При развитии любых нарушений зрения необходима немедленная консультация офтальмолога.

На фоне терапии левофлоксацином, особенно длительной, возможно усиление роста нечувствительных микроорганизмов. В случае развития суперинфекции следует принять соответствующие меры.

Левофлоксацин может ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis*, поэтому возможен ложноотрицательный результат бактериологического исследования на туберкулез.

У пациентов, получающих лечение препаратом Флексид®, возможны ложноположительные результаты определения опиатов в моче. В этом случае следует использовать более специфичные методы.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения возможно снижение скорости психических и двигательных реакций, поэтому необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для инфузий, 5 мг/мл

По 50 мл и 100 мл в одноразовые пакеты из полиэтилена низкой плотности с петлёй для подвешивания, соответствующие требованиям Европейской Фармакопеи для инфузионных растворов. На пакеты наклеивают этикетку.

По 1, 5 или 20 пакетов вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

В оригинальной упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Готовый к применению раствор для инфузий в 5 % растворе глюкозы, в 0,9 % растворе натрия хлорида или в 2,5 % растворе глюкозы в растворе Рингера: не более 8 ч при температуре от 22 до 25 °С.

Не использовать по окончании срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Держатель РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения;

Производитель: Фармацевтический завод «Польфарма С.А.», ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3;

телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Руководитель группы регистрации
новых продуктов
ЗАО «Сандоз»

Васильев А.В.